

S PN=JP 10072362

S4 1 PN=JP 72362
?T S4/7/ALL

4/7/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011817789

WPI Acc No: 1998-234699/199821

Drugs for treatment of allergic diseases - comprising fucoidan or
analogue prepared from sea weed

Patent Assignee: KYODO NYUGYO KK (KYOD)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 10072362	A	19980317	JP 96245441	A	19960829	199821 B

Priority Applications (No Type Date): JP 96245441 A 19960829

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 10072362	A	4	A61K-035/80	

Abstract (Basic): JP 10072362 A

Drugs for treatment of allergic diseases comprising fucoidan or an
analogue prepared from sea weed are new.

USE - The drugs can prevent the production of interleukin 4,
immunoglobulin E, or histamine from mast cells.

Dwg.0/0

Derwent Class: B04

International Patent Class (Main): A61K-035/80

International Patent Class (Additional): A61K-031/715

?

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

Doc 3
on IPER

AB

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10072362 A**

(43) Date of publication of application: **17 . 03 . 98**

(51) Int. Cl

A61K 35/80
A61K 31/715

(21) Application number: **08245441**

(22) Date of filing: **29 . 08 . 96**

(71) Applicant: **KYODO NYUGYO KK**

(72) Inventor:
OISHI HIFUMI
TANI HISANORI
HATTORI TAKASHI

(54) **TREATING AND PREVENTING MEDICINE FOR ALLERGIC DISEASE AND METHOD FOR TREATMENT AND PREVENTION OF ALLERGIC DISEASE**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a treating and preventing medicine for allergic diseases and to provide a method for treatment and prevention of allergic diseases by oral ingestion of this substance.

SOLUTION: This treating and preventive medicine for allergic diseases contains fucoidan arising from seaweeds or substances like fucoidan. The treatment and the prevention for allergic diseases are carried out by suppressing productions of interleukin 4 and immunoglobulin E and isolation of histamine from mastocyte.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

AB

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-72362

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月17日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/80	A B F		A 6 1 K 35/80	A B F Z
31/715	A E D		31/715	A E D

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平8-245441

(22) 出願日 平成 8 年(1996) 8 月29日

(71) 出願人 000162412

協同乳業株式会社

東京都中央区日本橋小網町17番 2 号

(72) 発明者 大石 一二三

東京都立川市西砂町 3 - 15 - 24

(72) 発明者 谷 久典

東京都福生市本町31 - 2 - 203

(72) 発明者 服部 隆史

東京都羽村市緑ヶ丘 4 - 9 - 5 - 101

(74) 代理人 弁理士 石山 博 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 アレルギー疾患の治療及び予防剤並びにアレルギー疾患の治療及び予防法

(57) 【要約】

【課題】 アレルギー疾患の治療及び予防剤と、この物質の経口摂取によるアレルギー疾患の治療及び予防法に関する。

【解決手段】 海藻由来フコイダン又はフコイダン様物質を含有するアレルギー疾患の治療及び予防剤及びこの物質の経口摂取による、インターロイキン 4 の産生の抑制、免疫グロブリン E の産生の抑制、肥満細胞からのヒスタミンの遊離の抑制によるアレルギー疾患の治療及び予防。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 海藻由来フコイダン又はフコイダン様物質を含有することを特徴とするアレルギー疾患の治療及び予防剤。

【請求項2】 請求項1記載の物質を経口摂取させることにより、インターロイキン4の産生を抑制することを特徴とするアレルギー疾患の治療及び予防法。

【請求項3】 請求項1記載の物質を経口摂取させることにより免疫グロブリンEの産生を抑制することを特徴とするアレルギー疾患の治療及び予防法。

【請求項4】 請求項1記載の物質を経口摂取させることにより、肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制することを特徴とするアレルギー疾患の治療及び予防法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明はアレルギー疾患の治療及び予防剤と、この物質の経口摂取によるアレルギー疾患の治療及び予防法に関する。

【0002】

【従来の技術】褐藻類に含まれているフコイダン又はフコイダン様多糖体は、種々の生理活性を有することが報告されている。免疫系ではフコイダンはT細胞のマイトゲンであるが、インターロイキン2と特異的に結合し、この活性を抑制することからT細胞依存性B細胞の増殖・分化を抑制すると報告している (Sugawara, I. and Ishizaka, S., Cellular Immunology, 74, 162-171, 1982, Ramsden, L. and Rider, C.C., Eur. J. Immunol., 22, 3027-3031, 1992)。

【0003】その他にも前記フコイダン又はフコイダン様多糖体には、強力な抗ウイルス作用 (Mizumoto, K. et al., Jpn. J. Exp. Med., 58, 145-141, 1988, Baba, M., et al., Antiviral Res., 9, 335-343, 1988, McClure, M. et al., Antivir. Chem. Chemother, 2, 149-156, 1991)や抗腫瘍作用 (高橋 政ひろ 日本網内系学会誌, 22, 269-283, 1983, Itoh, H. et al., Anticancer Res., 13, 2045-2052, 1993) 等が知られている。

【0004】フコイダンのアレルギーへの関与は一切知られていないが、海産類を比較的多く摂取する島嶼・海浜居住民のアレルギー発症率が顕著に低いことは疫学的調査により明らかである。この現象について、現在では ω 3脂肪酸で説明しているが、これらはアラキドン酸カスケードに関与するものであり、1型 (即時型) アレルギーの主因である免疫グロブリンEや、その代表的なメディエーターであるヒスタミンの遊離抑制とは無関係である。

【0005】したがって、島嶼・海浜居住民の食生活を魚類の摂取量ばかりではなく、海藻類の摂取量も考慮すべきであるとの見地から、フコイダン又はフコイダン様多糖体の免疫グロブリンE産生や、ヒスタミン遊離に及ぼす影響を予備的に調べたところ、免疫グロブリンEの

産生やヒスタミンの遊離を有意に抑制した。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】食品や花粉等のアレルギーに対するアレルギーを治療するために種々の物質が提案されているが、いずれの物質も肥満細胞や好塩基球からのヒスタミンの遊離を抑制する方法か又はヒスタミンレセプターをブロックする方法である。しかしアレルギー治療及び予防において、最も重要な因子が免疫グロブリンEであることから、種々のアレルギーに対するこの抗体産生を抑制することが必要であるが、免疫グロブリンE産生系とヒスタミンの遊離をともに抑制する抗アレルギー物質は知られていない。フコイダンのこのような抗アレルギー作用は全く知られていなかった。

【0007】

【課題を解決するための手段】ここにおいてこの発明は、海藻由来フコイダン又はフコイダン様物質を含有するアレルギー疾患の治療及び予防剤を提案すると共に、この物質の経口摂取による、インターロイキン4の産生の抑制、免疫グロブリンEの産生の抑制及び肥満細胞からのヒスタミンの遊離の抑制によるアレルギー疾患の治療及び予防法を提案するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】

A. フコイダン及びフコイダン様多糖体の調整法
乾燥オニコンブ (*Laminaria diabolica*) をはさみ等で細断し、5倍容の脱イオン水を加えた後、121℃、15分間加熱処理した。抽出液を遠心分離又は濾過法により清澄にし、凍結乾燥した。これをDEAEセルロファイン (生化学工業社製) を用いたイオン交換クロマトグラフィーで精製し、フコース、ウロン酸及び硫酸含量と電気泳動でそれぞれの物質を同定した。

【0009】フコースの定量は1N硫酸下で100℃、2.5時間加水分解してGibbonsの方法 (阿部 喜美子、瀬野信子: 蛋白質 核酸 酵素 別冊、生物化学実験法XI、糖質実験法、共立出版、東京、pp18、1968) に準じ、ウロン酸の定量はカルパゾール硫酸法 (阿部 喜美子、瀬野信子: 蛋白質 核酸 酵素 別冊、生物化学実験法XI、糖質実験法、共立出版、東京、pp20、1968) に準じた。

【0010】硫酸含量は0.04N HCl下、100℃、1.5時間加水分解した後、ロジゾン酸法 (Terho, T. T., Hartiala, K., Anal. Biochem., 41, 471, 1971) で測定した。電気泳動は0.1N HCl中、1.0mA/cm²、2.5時間の条件 (Wessler, E., Anal. Biochem., 41, 67, 1971) で行なった。これはウロン酸等の糖組成には関係なく、硫酸含量の相違のみによって分離する方法である。精製したフコイダン (又はフコイダン様多糖体) の各組成を表1に示す。

【0011】

【表1】

フコース含量(%)	ウロン酸含量(%)	硫酸含量(%)
36.4	8.9	35.7

電気泳動移動度 (cm)

4.8、6.1

【0012】B. 免疫グロブリンEの産生抑制
BALB/c系マウス（三共ラボサービス社、4週令、♂）を用いた。抗原として水酸化アルミニウムゲル（アラム）で処理した牛血清アルブミン（BSA）10mgを皮下に投与した。フコイダンは抗原投与一週間前と抗原投与同時に、いずれも5mg/Kg・体重/日になるように、無麻酔下で胃ゾンデを用いて経口投与した。1.5ヶ月間飼育し、眼底静脈から採血し、血清中のインターロイキン4と全免疫*

* グロブリンE含量を、それぞれに対する抗体を固定化したセンサーチップを用いて、表面共鳴プラズモン法によるBIAcore（ファルマシア社製）で測定した。また抗BAS免疫グロブリンE含量はELISAで測定した。結果を表2に示す。

【0013】

【表2】

	インターロイキン4	全免疫グロブリンE
コントロール	2088 (±150) *	1481 (±245) **
フコイダン前投与	1222 (±45) .	841 (±108) **
フコイダン同時投与	1458 (±166) *	970 (±179) **

抗BAS免疫グロブリンE

1.8

0.4

0.7

*: リゾリュウション単位である。 **: はng/mlである。

【0014】抗原感作一週間前からフコイダンを経口投与した群のインターロイキン4、全免疫グロブリンE及び抗BAS免疫グロブリンE含量は、コントロールに比してそれぞれ41.6%、43.2%及び77.8%低下していた。また抗原と同時に投与を開始した群においても、それぞれ30.2%、34.5%及び61.1%低下していた。免疫グロブリンEの産生はTh2細胞由来インターロイキン4依存性であるのでフコイダンがTh2細胞のインターロイキン4産生系を抑制した結果、免疫グロブリンEの産生も抑制されたと考えられる。

【0015】C. 皮膚アレルギー反応

上記B. の免疫グロブリンEの産生抑制において用いた各マウス（1.5ヶ月飼育したもの）の背部毛をバリカンで剃毛し、クリップで皮膚を傷つけた後、BSA（10mg/ml）を患部に塗布し、バンドエイドでカバーしたまま24～48時間保持した。患部の赤疹を肉眼的に判定した。結果を表3に示す。

【0016】

【表3】

アレルギー反応

コントロール	5 +
フコイダン前投与	—
フコイダン同時投与	—

患部の赤疹 2 cm × 2 cm 以上を 5 + とし、

0.2 cm × 0.2 cm 以下を — とした。

【0017】コントロール群は激しいアレルギー反応を示したにも関わらず、フコイダン投与群はいずれのものもアレルギー反応を生じさせなかった。これは上記B. で示した抗BSA免疫グロブリンE産生量が顕著に抑制されていたことから充分に考え得ることである。

【0018】D. 肥満細胞からのヒスタミン遊離

①、ウイスター系ラット（5週令、♂、三共ラボサービス社）腹腔細胞を集めた。肥満細胞浮遊液（1 × 10⁶個/ml）にフコイダンを最終濃度が0～10ug/mlになるように加え、37℃で20分間保持した。これにコンパウンド48/80を最終濃度が1ug/mlになるように添加した後、37℃で15分間反応させた。反応停止後遠心分離によって反応

液を得、Shoreらの方法 (Shore, P. A. et al., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 127, 182, 1959) に準じて遊離ヒスタミンを抽出し、春名らの方法 (春名 英彦ほか、アレルギー、19(3), 193, 1970) でヒスタミンを測定し、ヒスタミン遊離率よりその抑制率を算出した。

【0019】②、①で用いたのと同じフコイダン添加肥*

フコイダン添加量 (ug/ml)

0

1

2

10

【0021】肥満細胞をコンパウンド48/80で刺激した場合のフコイダンによるヒスタミンの遊離抑制効果はほとんど認められなかったが、免疫グロブリンEとその抗原で刺激すると、フコイダン1ugで40%、10ugで75%の抑制率を示した。現在知られている甜茶、サンザシ、コンフリー及びビワ等の植物系のヒスタミン遊離抑制物質が、ヒアルロニダーゼ活性を阻害することに起因しているが、フコイダンには殆んどヒアルロニダーゼ阻害活性は認められず、免疫グロブリンE・抗原刺激によるヒスタミンの遊離を強く抑制することから、肥満細胞の免疫※

* 満細胞浮遊液に抗BSA免疫グロブリンEとBSAを添加し、37℃で30分間反応させた。その後①に記したのと同じ方法で遊離ヒスタミン量を測定し、その抑制率を算出した。結果を表4に示す。

【0020】

【表4】

ヒスタミン遊離抑制率 (%)

コンパウンド48/80

免疫グロブリンE

0

0

0

13.4

0

40.3

12.4

75.0

※グロブリンEレセプター又は免疫グロブリンE相互間のクロスリンクを阻害している可能性が考えられる。

【0022】

【発明の効果】この発明によれば、海藻由来フコイダン又はフコイダン様物質を含有するアレルギー疾患の治療及び予防に著効ある物質が得られると共に、この物質の経口摂取により、インターロイキン4の産生の抑制、免疫グロブリンEの産生の抑制及び肥満細胞からのヒスタミンの遊離の抑制によるアレルギー疾患の治療及び予防が行なえるものである。